

当帰の調製法と化学的品質評価（第6報） フロクマリンの指標物質としての可能性について

Preparation and Chemical Evaluation of Angelicae Radix (Part VI) Examination of Furanocoumarins Used as Indicator Substances

姉帯 正樹 増田 隆広* 高杉 光雄*

Masaki ANETAI, Takahiro MASUDA and Mitsuo TAKASUGI

Three stress compounds (psoralen, xanthotoxin and bergapten) are produced and accumulated during preparation process of Angelicae Radix from raw root of *Angelica* spp. Various Angelicae Radixes were chemically evaluated by the contents of the three furanocoumarins determined by HPLC.

The contents of the stress compounds in Angelicae Radixes prepared from *Angelica acutiloba* and *A. acutiloba* var. *sugiyamae* varied depending on their producer or producing district. On the other hand, Angelicae Radix produced in China, which was prepared from *A. sinensis*, contained a trace amount of the furanocoumarins.

It was considered that these stress compounds could be used as indicator substances to differentiate Angelicae Radix prepared from *A. acutiloba* or *A. acutiloba* var. *sugiyamae* from that prepared from *A. sinensis*.

Key words : Angelicae Radix (当帰) ; stress compound (ストレス化合物) ; furanocoumarin (フロクマリン) ; evaluation (品質評価) ; *Angelica sinensis* (カマトウキ)

緒 言

当帰は『神農本草経』の中品に収載されている生薬で、古来より婦人の要薬とされている。わが国ではセリ科のトウキ *Angelica acutiloba* を基原とする大和当帰（大深当帰）及びホッカイトウキ *A. acutiloba* var. *sugiyamae* を基原とする北海当帰が生産されている。大和当帰は北海道から山口県、高知県まで幅広く生産されているが、奈良県大深地方及び和歌山県富貴地方の製品は大深当帰と称され、国産当帰の中で最高品とされてきた。北海当帰は主として北海道で生産されている。また、トウキはわが国のほか、韓国や中国でも栽培されている。中国産当帰（唐当帰）の基原植物はカマトウキ *A. sinensis* で、第十四改正日本薬局方に収載されている生薬「トウキ：当帰」には該当しない¹⁻⁵⁾。

著者らは薬用植物を対象としたストレス化合物（ファイトアレキシン）の探索⁶⁻⁹⁾ 中に、トウキ及びホッカイトウキの生根がストレス負荷により3種類のフロクマリン (psoralen, xanthotoxin 及び bergapten) を産生することを認めた⁹⁾。さらに、前報でこれらの化合物は大和当帰及び北海当帰の調製中に産生・蓄積し、その量は調製法の違

いによって変動することを報告した¹⁰⁾。

これまで、当帰の品質は色、味、香りなどの五感のほか、灰分、希エタノールエキス、糖、ligustilide などの含量で評価¹¹⁾ されてきたが、フロクマリンは新たな指標物質となる可能性を有する。そこで今回、北海道産北海当帰30試料、奈良県産大深当帰46試料、産地の異なる国産大和当帰11試料、中国産大和当帰8試料及び唐当帰8試料について上記フロクマリンを定量し、化学的品質評価の指標物質としての可能性を検討した。

方 法

1. 試 料

1) 北海当帰（生産者別、生産年別試料）

北海道で1990年秋、1991年秋及び1992年秋に収穫したホッカイトウキから調製され、翌年の春に出荷された北海当帰各10試料（試料毎に生産者が異なる。各々5～10個体入手。側根の大部分は磨きの際に失われている）を用いた。

2) 大深当帰（大きさ別、部位別試料）

大深当帰大阪市場品（1992年10月入手）のうち、最大（重量161 g、根頭部直径5 cm）及び最小（10 g、1.5 cm）の個体を、剪定バサミを用いて各々主根と側根に分けた。

*北海道大学大学院地球環境科学研究科（当時）

3) 大深当帰（生産者別、個体別試料）

奈良県で1996年秋に収穫したトウキから調製された大深当帰44試料（大阪市場品A～I、各々生産者が異なる、各々2～6個体合計31個体、1997年5月入手）を用いた。なお、各個体のうち2または3本の根を組み合わせる1個体としたものについては、それらの個体をほぐし、1本の根をそれぞれ1試料として扱った。

4) 大和当帰（産地別試料）

北海道で1996年秋及び1997年秋に収穫したトウキから調製された大和当帰4試料（生産者が異なる、各々標準的な大きさの3～5個体を入手）を用いた。東北3県で1996年秋及び1997年秋に収穫したトウキから調製された大和当帰6試料（生産者が異なる、各々標準的な大きさの3～5個体を入手）を用いた。茨城県産1試料（大阪市場品、4個体、1997年6月入手）を用いた。

5) 中国産大和当帰

中国において栽培したトウキから現地で調製された大和当帰8試料（2000年8月～2001年2月入手）を用いた。

6) 唐当帰

中国市場品または見本として輸入された唐当帰6試料（商品名は表5に示す。甘肅省産4、雲南省産2、1999年7月入手）及び中国市場品1試料（当帰頭、四川省南坪産、2001年10月）を用いた。さらに、四物湯（香港市場品、1999年10月）から修治（片製）⁴⁾された大当身を分別し、試料とした。

2. 成分定量法

1) 分析試料の調製

標準的な大きさの3～5個体を細切後に混合あるいは1本ごとに細切した後、超遠心粉碎機（株式会社レッチェ製ZM1、メッシュスクリーン穴径0.5または1.0 mm φ）を用いて粉碎し、分析用試料とした。

2) フロクマリン含量

分析用試料0.5 gまたは1.0 gをメタノール/水混液（4：1）で抽出し、前報¹⁰⁾に示したHPLCの条件で分析した。

3) 希エタノールエキス含量

第十四改正日本薬局方収載の生薬試験法・エキス含量に従った。

結 果

1. 北海当帰（生産者別、生産年別試料）

1990～1992年に生産された北海道産北海当帰30試料について3種類のフロクマリンを定量し、希エタノールエキス含量と共に図1に示す。

主成分は xanthotoxin で全ての試料に最も多く含有されていたが、その含量は生産者の違いにより2.3～74.6 mg/100 g（平均値21.3 mg/100 g）と大きく変動した。2番目に多い成分は30試料中22試料が bergapten で、その含量は tr～11.1 mg/100 g（4.7 mg/100 g）であった。psoralen 含量は0.2～14.3 mg/100 g（4.2 mg/100 g）であった。xanthotoxin 含量の高い試料は他の2成分含量も高い

値を示し、xanthotoxin 含量と psoralen 含量間の相関係数は $r=0.880$ ($n=30$)、xanthotoxin 含量と bergapten 含量間のそれは $r=0.912$ ($n=30$) であり、共に正の相関を示した。

3成分の合計含量を比較すると、1990年産は14.6～70.9 mg/100 g（31.3 mg/100 g）、1991年産は9.4～95.8 mg/100 g（34.2 mg/100 g）、1992年産は2.9～73.3 mg/100 g（24.8 mg/100 g）と各年とも大きく変動した。1990～1992年産30試料の3成分合計含量 [2.9～95.8 mg/100 g（30.1 mg/100 g）] と希エタノールエキス含量 [48.1～61.1%（55.2%）] 間に相関は認められなかった。

2. 大深当帰（大きさ別、部位別試料）

最大個体及び最小個体を主根と側根に分け、各々について3成分を定量したところ、前者の方が後者より高含量であった。また、大小にかかわらず3成分共に主根の方が側根よりも高含量であった。大きな試料ではその差は約4倍、小さな試料では1.6倍であった（表1）。

3. 大深当帰（生産者別、個体別試料）

奈良県産大深当帰を1本ごとに定量し、希エタノールエキス含量と共に表2に示す。

フロクマリン含量は上記の北海当帰と比較して低い値を示した。すなわち、主成分である xanthotoxin 含量は0.7～26.8 mg/100 g（平均値6.2 mg/100 g）、psoralen 含量は0.1～4.2 mg/100 g（0.8 mg/100 g）、bergapten 含量は0.4～11.7 mg/100 g（2.5 mg/100 g）であった。xanthotoxin 含

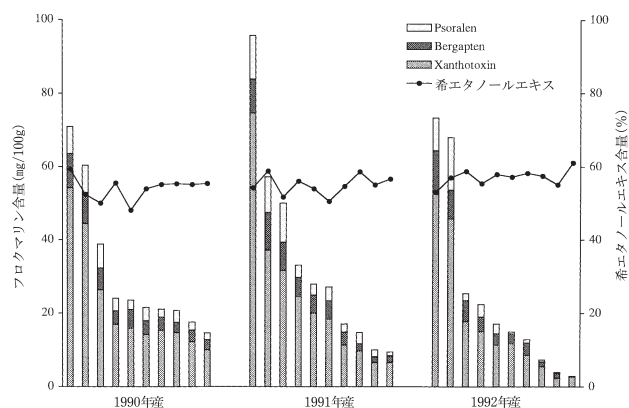


図1 北海道産北海当帰のフロクマリン及び希エタノールエキス含量

表1 大深当帰の分析結果（大阪市場品、大きさ別、部位別試料）

大きさ	部 位	根頭径 (cm)	重量 (g)	フロクマリン (mg/100 g)			
				Pso	Xan	Ber	合 計
大	主 根	5.0	71.8	1.8	12.1	9.6	23.5
	側 根	0.9	89.6	0.3	3.2	2.4	5.9
小	主 根	1.5	7.7	0.2	2.8	1.3	4.3
	側 根	0.5	2.5	0.1	1.5	1.1	2.7

Pso, psoralen; Xan, xanthotoxin; Ber, bergapten.

量と psoralen 含量間の相関係数は $r=0.941$ ($n=44$), xanthotoxin 含量と bergapten 含量間のそれは $r=0.841$ ($n=44$) であり, 共に正の相関を示した. 3 成分合計含量 (1.6~42.2 mg/100 g) には26.4倍の差が認められた.

これらのことより, 北海当帰と同様, 大深当帰の市場品もフロクマリン含量に大きな差が認められることが明らかになった.

なお, 大きさ別試料の定量結果より, 重量の増加と共にフロクマリン含量も増加することが推察されたが, この傾向を示した試料はB, F 及び I のみで, 他の試料では一定の傾向が認められなかった.

フロクマリン合計含量 [1.6~42.2 mg/100 g (9.6 mg/100 g)] 及び希エタノールエキス含量 [48.2~61.8% (54.7%)] 間に相関は認められなかった.

4. 大和当帰 (産地別試料)

北海道産 4 試料, 東北 3 県産 6 試料, 茨城県産 1 試料のフロクマリン含量及び希エタノールエキス含量を表 3 に示す.

主成分は北海当帰と同じく xanthotoxin で, その含量は 3.8~119 mg/100 g (平均値31.4 mg/100 g) と大きく変動した. psoralen 含量は1.1~20.7 mg/100 g (5.3 mg/100 g), bergapten 含量は0.9~14.5 mg/100 g (5.6 mg/100 g) であった.

試料 1 の合計含量は154 mg/100 g と今回定量した全試料のうちで最高値を示し, 最小値を示した試料 5 とは26.5倍の差が認められた. 試料間でフロクマリン含量に大きな差が認められたが, 産地別に比較すると, 北海道及び東北産大和当帰は茨城県産大和当帰及び奈良県産大深当帰より高い傾向にあった.

北海当帰と同様, フロクマリン合計含量 [5.8~154 mg/100 g (42.3 mg/100 g)] と希エタノールエキス含量 [46.9~59.2% (54.4%)] 間に相関は認められなかった.

5. 中国産大和当帰

トウキを基原とする中国産大和当帰 8 試料のフロクマリン含量を表 4 に示す.

主成分である xanthotoxin 含量は3.3~118 mg/100 g と

表 2 大深当帰の分析結果 (奈良県産, 生産者別, 個体別試料)

生産者	個体数 (個)	試料数 (本)	重量 (g)	フロクマリン (mg/100 g)				希エタノール エキス (%)
				Psoralen	Xanthotoxin	Bergapten	合 計	
A	6	10	20~ 93	0.1~2.1	0.7~17.8	0.7~ 3.1	1.7~23.0	51.2~61.8
B	4	5	19~147	0.5~3.7	3.5~26.8	3.1~11.7	8.1~42.4	54.4~56.8
C	4	5	16~100	0.3~1.2	3.8~ 9.6	2.1~ 4.4	6.2~14.9	49.3~58.5
D	3	6	13~ 78	0.1~0.3	0.9~ 4.1	0.6~ 3.1	1.6~ 6.5	49.6~56.5
E	3	4	14~141	0.1~1.3	1.3~14.6	1.0~ 5.2	2.4~21.1	50.5~55.1
F	3	4	28~ 95	0.4~3.5	3.1~17.3	1.6~ 6.6	5.3~27.4	48.2~55.3
G	3	4	23~ 60	0.1~4.2	2.1~26.4	0.4~ 5.2	2.7~35.8	53.4~55.9
H	3	3	20~ 92	0.2~0.4	2.8~ 7.9	2.4~ 2.5	5.4~10.8	51.4~55.2
I	2	3	39~ 57	0.4~0.8	1.2~ 6.1	0.4~ 0.6	2.0~ 8.7	54.5~56.2
合計	31	44	13~147	0.1~4.2	0.7~26.8	0.4~11.7	1.6~42.2	48.2~61.8
平均値±標準偏差				0.8±1.0	6.3± 6.5	2.5± 2.1	9.6± 9.3	54.7± 3.1

表 3 大和当帰の分析結果 (産地別試料)

試料	産 地	フロクマリン (mg/100 g)				希エタノール エキス (%)
		Pso	Xan	Ber	合 計	
1	北海道A	20.7	118.5	14.5	153.7	55.5
2	B	7.5	31.3	6.6	45.4	52.5
3	C	6.7	28.3	6.3	41.3	55.0
4	D	2.9	25.7	5.0	33.6	59.2
5	東北地方A	1.1	3.8	0.9	5.8	52.6
6	B	1.1	17.2	3.6	21.9	55.0
7	C	7.7	37.2	11.1	56.0	51.4
8	D	3.3	21.3	3.3	27.9	58.6
9	E	3.5	41.9	5.6	51.0	55.5
10	F	2.4	12.7	2.7	17.8	56.6
11	茨城県	1.5	7.9	1.5	10.9	46.9

表 4 中国産大和当帰の分析結果

試料	フロクマリン (mg/100 g)			
	Pso	Xan	Ber	合 計
1	3.4	41.9	3.5	48.8
2	0.8	6.7	0.8	8.3
3	23.2	117.8	12.8	153.8
4	1.9	28.9	2.6	33.4
5	1.7	6.9	1.3	9.9
6	0.3	3.3	0.5	4.1
7*	3.6	42.0	3.4	49.0
8	0.5	12.8	2.0	15.3

*刻み

大きく変動し、psoralen 及び bergapten 含量も各々0.3～23.2 mg/100 g, 0.5～12.8 mg/100 g と大きく変動した。

6. 唐当帰

唐当帰 8 試料のフロクマリン類は、表 5 に示すように極微量しか検出されなかった。すなわち、psoralen 含量は nd～0.2 mg/100 g, xanthotoxin 含量は 0.2～1.1 mg/100 g, bergapten 含量は nd～tr であった。

上記の北海当帰、大深当帰、大和当帰のフロクマリン含量は唐当帰に対し有意（危険率 1 % 以下または 5 % 以下）に高い値を示した。ただし、大深当帰及び大和当帰（中国産）においては psoralen 含量に有意差は認められなかった（表 6）。

考 察

北海当帰の伝統的調製法は、秋に収穫後、屋外で 3～4 か月間自然乾燥（はさ掛け）してから茎葉を切り取り、温風にて仕上げ、磨きをかけてから出荷する方法である³⁾。今回の試料は全てこの方法により調製されたものであり、希エタノールエキス含量はいずれも局方値（35.0%以上）を満足する製品であったが、フロクマリン含量は生産者により大きな差が認められた。また、1992年産の合計含量平

均値は24.8 mg/100 g と前年の34.2 mg/100 g より減少した。これらは、はさ掛け期間中の気象条件の違いが原因と推察される。

大和（大深）当帰は自然乾燥の途中で湯揉み洗い（湯通し）を施すのが一般的である³⁾ が、今回分析した北海道産 4 試料はその操作を省略し、2 月末まではさ掛けを続けた後、温風で仕上げた製品である。この北海道産大和当帰と湯揉み洗いを施した東北産大和当帰のフロクマリン含量は茨城県産大和当帰と奈良県産大深当帰と比較して高い傾向にあった。湯揉み洗いの影響よりも、調製期間中の気象条件の違いの方が大きく影響しているものと考えられる。また、産地が同じであっても生産者が異なると、収穫時期、地干し期間、はさ掛け期間、湯揉み洗いの温度等の違いによりストレスの掛かり方が大きく異なり、必然的に大きな含量差が生じると考えられる。

産地が同一であってもフロクマリン含量には大きな差が認められたその他の理由として、実際の生産現場では大量の原料を扱うため、個々の根のストレスの受け具合が一樣ではないことが考えられる。また、収穫から乾燥開始までの保存状況（堆積した場合、その内側と外側とでは雰囲気温度、湿度、酸素量などが異なる）が生産者により異なることも一因となろう。根の太さや大きさの不均一性、生根の組織傷害なども原因と考えられる。フロクマリンの含量差はこれらの諸条件を反映したものであろう。

細い主根や側根は主根の太い部分よりも短時間で乾燥するため、ストレス化合物産生能を速やかに失うと考えられる。同様の現象は浜防風の根径別試料でも観察されている¹²⁾。しかし、主根の太さや主根と側根の割合は個体によって大きく異なるため、大きな個体が必ずしも小さな個体よりフロクマリン含量が高い値を示すとは限らないものと考えられる。

今回定量したフロクマリンの主成分は xanthotoxin であり、その含量と他の 2 成分含量間で正の相関を示すことは、前報¹⁰⁾ の調製法別試料でも認められていた。フロクマリン合計含量と市場で重視される希エタノールエキス含量間に相関は認められず、今回の結果は当帰市場品の化学的品質

表 5 唐当帰の分析結果

試料	商品名	産地	フロクマリン (mg/100 g)			
			Pso	Xan	Ber	合計
1	箱帰(通底帰)	甘肅省	0.1	0.2	nd	0.3
2	当帰(小面帰)	"	tr	0.2	nd	0.2
3	当帰(毛帰)	"	0.2	0.9	nd	1.1
4	当帰(毛)	"	0.1	0.7	tr	0.8
5	トウキ	雲南省	0.2	1.1	tr	1.3
6	当帰(原枝)	"	0.2	0.8	nd	1.0
7	当帰頭	四川省	nd	0.3	nd	0.3
8	大帰身*	不明	nd	0.3	nd	0.3

*四物湯（香港市場品）から分別した修治品

tr : 0.05～0.1 mg/100 g nd : <0.05 mg/100 g

表 6 北海当帰、大深当帰、大和当帰及び唐当帰のフロクマリン含量

市場名	基原植物	フロクマリン (mg/100 g)			合計	備考
		Psoralen	Xanthotoxin	Bergapten		
北海当帰	<i>A. acutiloba</i>					
	var. <i>sugiyamae</i>	4.2±3.7**	21.3±17.5**	4.7±2.9**	30.1±23.6**	n=30 図 1
大深当帰	<i>A. acutiloba</i>	0.8±1.0	6.3± 6.5*	2.5±2.1**	9.6± 9.3**	n=44 表 2
大和当帰（国産）	"	5.3±5.7*	31.4±31.2*	5.6±4.1**	42.3±40.4*	n=11 表 3
"（中国産）	"	4.4±7.7	32.5±37.9*	3.4±4.0*	40.3±49.2*	n= 8 表 4
唐当帰	<i>A. sinensis</i>	0.1±0.1	0.6± 0.4	nd～tr	0.7± 0.4	n= 8 表 5

数値は平均値±標準偏差 nd : <0.05 mg/100 g tr : 0.05～0.1 mg/100 g

*唐当帰に対し有意に高い ($p<0.05$)

**唐当帰に対し有意に高い ($p<0.01$)

に直接影響を及ぼすものではない。しかし、xanthotoxin と bergapten はペントバルビタール催眠延長活性を有し、浜防風ではこれらの含量が異なると薬理活性に差を生じることが明らかになっている¹³⁾。今回の市場品には大きな含量差が認められたことより、薬効に差が生じることは十分に考えられる。

これまでカラトウキを基原とする唐当帰は国内でも主として浴用剤の原料として使用されてきた⁴⁾が、第十三改正日本薬局方第一追補で当帰の基原植物はトウキ及びホッカイトウキの2種のみに限定された。このようなことから、国産当帰と唐当帰を化学的に区別するための指標物質が求められている。両者の成分比較はこれまで精油含量を中心に行われており、唐当帰には ligustilide の二量体が多量に含まれていることが知られている¹⁴⁾。

今回分析した唐当帰はほとんどフロクマリン類を含有しておらず、多量に含有する国産品と有意な差が認められた。現段階においては、この違いが基原植物の違いによるものかあるいは日中の気象条件や調製条件の違いによるものかは断定できない。しかし、トウキを中国で栽培し、さらに現地で調製した中国産大和当帰のフロクマリン含量が高い値を示したことは、カラトウキ生根のストレス化合物産生能が非常に小さいことを示唆している。従って、今回定量したフロクマリン類も両者を区別するための指標物質の有力な候補と考えられる。今後はこれらの点について、さらに検討を加えたい。

結 語

北海当帰、大深当帰、大和当帰、中国産大和当帰及び唐当帰について、ストレス化合物であるフロクマリン3種 (psoralen, xanthotoxin 及び bergapten) の含量を調査した。

その結果、国産当帰のフロクマリン含量には大きな差が認められ、生産者による調製条件の違いや調製地の気象条件の違いが原因と考えられた。また、大きさの不揃いな大量の原料を扱う現場では、個々の根のストレスの掛かり方が一様でないことも原因の一つと考えられた。

カラトウキを基原とする唐当帰はほとんどフロクマリン類を含有しておらず、多量に含有する国産当帰及び中国産大和当帰と明らかな差が認められた。

今回定量したフロクマリン類は、品質の一定した生薬生産及び国産当帰と唐当帰を化学的に区別するための指標物質の一つになると考えられた。

終りに臨み、分析用試料の入手にご協力頂いた訓子府町農業協同組合、国産生薬株式会社、三國株式会社、日野薬品株式会社及び北方生薬研究所長木下良裕博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十四改正日本薬局方解説書，廣川書店，東京，2001，p.D-795
- 2) 上海科学技術出版社，小学館編：中薬大辞典，小学館，東京，1985，p.1887
- 3) 畠山好雄：現代東洋医学，13(2)，237 (1992)
- 4) 茂木十郎：第8回生薬に関する懇談会記録集（テーマ：当帰），30 (1992)
- 5) 財団法人日本特殊農産物協会編：薬用作物（生薬）関係資料，（第）日本特殊農産物協会，東京，平成13年3月
- 6) 高杉光雄：日本農芸化学会誌，72(5)，657 (1998)
- 7) 姉帯正樹，高杉光雄，畠山好雄：薬用植物研究，21(2)，34 (1998)
- 8) Masuda T, Takasugi M, Anetai M : Phytochemistry, 47(1), 13 (1998)
- 9) 増田隆広：薬用植物の産生するストレス化合物と生薬成分（学位論文），北海道大学（2000）
- 10) 姉帯正樹，増田隆広，高杉光雄，柴田敏郎，畠山好雄：道衛研所報，52，12 (2002)
- 11) 姉帯正樹，青柳光敏，林 隆章，畠山好雄：道衛研所報，50，11 (2000)
- 12) 姉帯正樹，増田隆広，高杉光雄：Natural Medicines, 51(5)，442 (1997)
- 13) Okuyama E, Hasegawa T, Matsushita T, Fujimoto H, Ishibashi M, Yamazaki M, Hosokawa M, Hiraoka N, Anetai M, Masuda T, Takasugi M : Natural Medicines, 52(6)，491 (1998)
- 14) 松田宗人，武藤理英，筒井夫美子，小坂 昇，関田節子，佐竹元吉：和漢医薬学雑誌，15，452 (1998)

